

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 45 246 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/355

②① Aktenzeichen: 198 45 246.2
②② Anmeldetag: 1. 10. 98
④③ Offenlegungstag: 24. 6. 99

DE 198 45 246 A 1

⑥⑥ Innere Priorität:
197 56 452. 6 18. 12. 97
⑦① Anmelder:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑦② Erfinder:
Wachter, Rolf, Dr., 40595 Düsseldorf, DE;
Weitkemper, Norbert, 51375 Leverkusen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Vitaminhaltige Zubereitungen
⑤⑦ Vorgeschlagen werden vitaminhaltige Zubereitungen,
enthaltend
(a) Chitosane und/oder Chitosanderivate und
(b) Tocopherole.
Durch den Zusatz von Chitosanen wird die Aufnahme von
Tocopherolen durch den Organismus signifikant verbes-
sert, was die Effizienz der Radikalfänger deutlich steigert.
Die Chitosane können dabei als Verkapselungsmaterial
dienen, was zusätzlich auch die Herstellung gelatinefreier
Anbietungsformen erlaubt.

DE 198 45 246 A 1

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

- 5 Die Erfindung betrifft vitaminhaltige Zubereitungen mit einem Gehalt an Chitosanen und Tocopherolen, die Verwendung der Zubereitungen für die Herstellung von Medikamenten sowie die Verwendung von Chitosanen als Verkapselungsmaterial für die Herstellung gelatinefreier Zubereitungen.

Stand der Technik

10

Aus dem Stand der Technik ist seit langem bekannt, daß sogenannte freie Radikale auf den menschlichen bzw. tierischen Organismus einen schädlichen Einfluß besitzen. Freie Sauerstoffradikale, also molekularer Sauerstoff mit zwei ungepaarten Elektronen, wird beispielsweise unter dem Einfluß von UV-Licht gebildet und kann bei starker Sonneneinstrahlung Schädigungen der Haut, angefangen vom leichten Sonnenbrand bis zum starken Hauterythem, mitverursachen. Weniger bekannt ist der Einfluß freier Radikale auf die DNA. Schäden, die auf diesem Wege hervorgerufen werden, führen zu einer falschen Reproduktion der Erbinformation. Zellen, die auf diesem Wege entarten, werden üblicherweise durch hochspezialisierte Wächterproteine identifiziert und durch Starten eines Selbstmordprogramms eliminiert. Findet der Defekt jedoch bei der Reproduktion der Wächterproteine statt und können diese ihre Funktion nicht mehr wahrnehmen, kommt es zu einer ungebremsen Entartung von Zellen, die schließlich zu Krebs führen kann.

15

20

In diesem Zusammenhang hat es nicht an Versuchen gemangelt, freie Radikale im Organismus abzufangen, ehe sie ihre schädliche Wirkung entfalten. Besondere Aufmerksamkeit genießen dabei Radikalfänger vom Typ der Tocopherole, die beispielsweise als sogenannte "health food" direkt als Wirkstoff oder zusammen mit Nahrungsmitteln oral aufgenommen werden. In beiden Fällen ist es Aufgabe der toxikologisch unbedenklichen Tocopherole, die gelegentlich vereinfachend unter dem Begriff Vitamin E zusammengefaßt werden, Radikale abzufangen und in Verbindungen mit niedrigerem Energiegehalt und daher verminderter Aktivität zu überführen.

25

Das Problem, das in diesem Zusammenhang auftaucht, besteht in der sehr langsamen Resorption von Tocopherolen durch den Organismus. Dies führt dazu, daß relativ hohe Dosen des Radikalfängers eingesetzt werden müssen, um sicherzustellen, daß eine effektive Konzentration im Organismus vorhanden ist, ehe der Wirkstoff metabolisiert und daher unbrauchbar wird.

30

Ein weiteres Problem besteht darin, daß Tocopherole heutzutage in Form von Gelatinekapseln verabreicht werden. Gelatine wird aus tierischen Abfällen hergestellt und steht im Verdacht, BSE-Erreger verbreiten zu können.

Demzufolge besteht ein lebhaftes Interesse an Zusatzstoffen zu Tocopherolen, mit deren Hilfe man ihre Resorption im Organismus verbessern und die Halbwertszeit für die Metabolisierung verlängern kann. Die Aufgabe der Erfindung hat daher darin bestanden, Zubereitungen auf Basis von Tocopherolen zur Verfügung zu stellen, die diese verbesserten Eigenschaften besitzen. Zusätzlich galt es Ausschau nach Anbietungsformen für vitaminhaltige Zubereitungen zu halten, die frei von Gelatine sind.

35

Beschreibung der Erfindung

40

Gegenstand der Erfindung sind vitaminhaltige Zubereitungen, enthaltend

- (a) Chitosane und/oder Chitosanderivate und
- (b) Tocopherole

45

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei oraler Aufnahme die Zugabe von Chitosanen, d. h. Chitosan verschiedener Molekulargewichte, Chitosansalze oder Chitosanderivate, die Resorption von Vitamin E, also Tocopherolen, durch den Organismus signifikant beschleunigt. Die Tocopherole treten schneller in die Blutbahn ein und können entsprechend rascher im menschlichen bzw. tierischen Körper verteilt werden. Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die Chitosane nicht nur als Resorptionshilfsmittel dienen, sondern gleichzeitig auch als Verkapselungsmaterial eingesetzt werden können, mit deren Hilfe dann auch gelatinefreie Zubereitungen herstellbar sind. Chitosankapseln setzen die Tocopherole zudem nicht schlagartig, sondern kontrolliert verzögert frei, so daß eine hohe Wirkstoffdosierung in der Kapsel die Einstellung eines gewünschten Tocopherolniveaus im Organismus über einen entsprechend langen Zeitraum erlaubt.

50

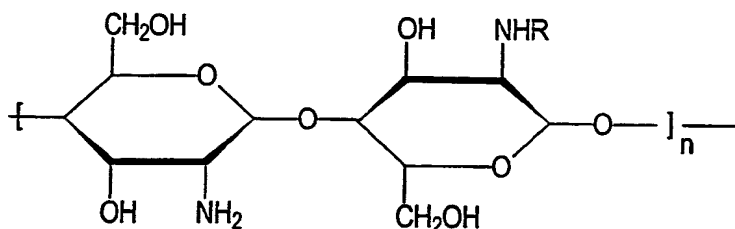
55

Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:

60

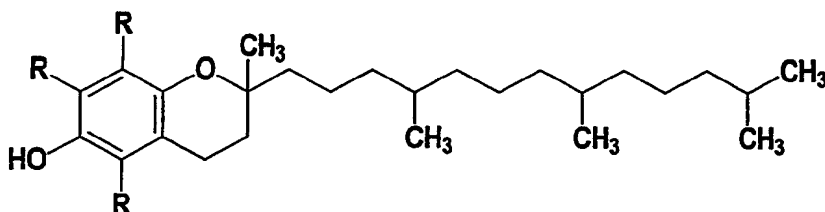
65



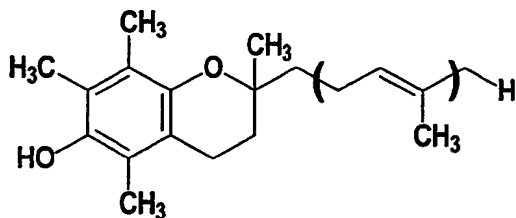
Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pII-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim, Verlag Chemie, 1986, S. 231–332). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B. Gesslein et al. in HAPPI 27, 57 (1990), O. Skaugrud in Drug Cosm. Ind. 148, 24 (1991) und E. Onsoyen et al. in Seifen-Öle-Fette-Wachse 117, 633 (1991) erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus Makromol. Chem. 177, 3589 (1976) oder der französischen Patentanmeldung FR-A 2701266 bekannt. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen DE-A1 44 42 987 und DE-A1 195 37 001 (Henkel) offenbart werden und die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 50 000 bis 250 00 bzw. 800 000 bis 1 200 000 Dalton, eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPa · s, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88% und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% aufweisen. Neben den Chitosanen als typischen kationischen Biopolymeren kommen im Sinne der Erfindung auch anionisch bzw. nichtionisch derivatisierte Chitosane, wie z. B. Carboxylierungs-, Succinylierungs- oder Alkoxylierungsprodukte in Frage, wie sie beispielsweise in der deutschen Patentschrift DE-C2 37 13 099 (L'Oréal) sowie der deutschen Patentanmeldung DE-A1 196 04 180 (Henkel) beschrieben werden.

Tocopherole

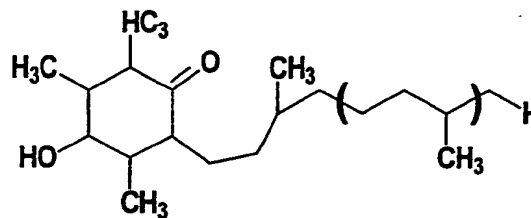
Unter Tocopherolen versteht man in 2-Stellung mit einem 4,8,12-Trimethyltridecyl-Rest substituierte Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2H-benzopyran-6-ole). In die gleiche Gruppe der Biochinone, d. h. zu den polyprenylierten 1,4-Benzo- bzw. Naphthochinonen, gehören die Plastochinone, Tocopherolchinone, Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine, Menachinone (2-Methyl-1,4-naphthochinone). In Frage kommen insbesondere α -, β -, γ - und δ -Tocopherole die der allgemeinen Formel (I) folgen (R = Wasserstoff oder Methyl), die α -Tocopherole der allgemeinen Formel (II), die noch über die ursprüngliche ungesättigte Prenylseitenkette verfügen, sowie die α -Tocopherolchinone und -hydrochinone der allgemeinen Formel (III), bei denen das Pyran-Ringsystem geöffnet ist.



(I)



(II)



(III)

Neben den Tocopherolen kommen auch deren Derivate, insbesondere Ester mit Carbonsäuren, wie beispielsweise Tocopherolacetat oder -palmitat als Zusatzstoffe in Frage. Die Einsatzverhältnisse der Komponenten (a) und (b) kann

90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 betragen. Die Gesamtkonzentration der Mischungen bei oraler Aufnahme sollte im Bereich von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,01 bis 1 und insbesondere 0,1 bis 0,5 g/kg Körpergewicht liegen.

Matrizes

In einer Ausführungsform der Erfindung liegen die Zubereitungen in einer dermatologisch bzw. toxikologisch unbedenklichen Matrix, wie beispielsweise Gelatine, eingeschlossen vor.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann die Matrix Chitosan, also die Komponente (a) selbst darstellen. Zur Herstellung derartiger Chitosanmatrizes geht man von Lösungen gequollenen Chitosans in Glycolsäure oder Milchsäure aus, die man gegebenenfalls in Gegenwart von Glycerin auf 80 bis 90°C erwärmt. Im Fall eines hochmolekularen Chitosans (z. B. Hydagen® CMF) lassen sich bei einem Säurezusatz von 1,6 bis 2,5 Gew.-% Lösungen mit einem Chitosangehalt von 1 bis 5 Gew.-% herstellen, werden niedermolekulare Chitosane eingesetzt (z. B. Hydagen® HCMF), kann der Chitosangehalt bis zu 20 Gew.-% betragen. In die gequollenen Zubereitungen können weitere Additive, wie z. B. Polymere, Farbstoffe, Weichmacher und dergleichen eingetragen werden; anschließend erfolgt die Trocknung (z. B. in Band- oder Plattentrocknern oder durch Gefriertrocknung). Die getrockneten Platten oder Filme sind thermisch verformbar und können dann als Verkapselungsmaterial dienen. Die Herstellung bzw. Befüllung von Kapseln mit Wirkstoffen ist aus dem Stand der Technik hinreichend bekannt. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Chitosan und/oder Chitosanderivaten als Verkapselungsmaterial, insbesondere für Tocopherole.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von Vitaminzubereitungen, enthaltend

- (a) Chitosane und/oder Chitosanderivate und
- (b) Tocopherole

als Wirkstoffe zur Herstellung eines Medikaments gegen den schädlichen Einfluß von freien Radikalen auf den menschlichen bzw. tierischen Organismus. In diesem Zusammenhang können die Mischungen Nahrungsmitteln entweder zugesetzt werden oder aber beispielsweise in Gelatine oder vorzugsweise Chitosan verkapselt im "health food"-Bereich als Nahrungsergänzungsmittel direkt verabreicht werden. Die Medikamente können weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, wie beispielsweise konjugierte Linolsäure, Phytosterole, Phytostanole, Phytosterolester, Phytostanolester, Vitamine und dergleichen. Dabei kann die Menge an Tocopherolen sowie gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen in den Kapseln bei 0,5 bis 2 und vorzugsweise etwa 1 g/Kapsel liegen.

Patentansprüche

1. Vitaminhaltige Zubereitungen, enthaltend
 - (a) Chitosane und/oder Chitosanderivate und
 - (b) Tocopherole.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (a) Chitosane enthalten, die ein durchschnittliches Molekulargewicht im Bereich von 50 000 bis 250 000 Dalton aufweisen.
3. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (a) Chitosane enthalten, die ein durchschnittliches Molekulargewicht im Bereich von 800 000 bis 1 200 000 Dalton aufweisen.
4. Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (b) Tocopherol und/oder Tocopherolacetat enthalten.
5. Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 enthalten.
6. Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer dermatologisch bzw. toxikologisch unbedenklichen Matrix eingeschlossen vorliegen.
7. Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine Gelatinekapsel darstellt.
8. Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine Chitosankapsel darstellt.
9. Verwendung von Zubereitungen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes gegen den schädigenden Einfluß von freien Radikalen auf den menschlichen oder tierischen Organismus.
10. Verwendung von Chitosanen und/oder Chitosanderivaten als Verkapselungsmaterial für Tocopherole.